

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Problem Image Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

BEST AVAILABLE COPY

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 500.900

Classif. Invent. G. 01 D / A 61 k / A 01 H

Mis en lecture le: 18-03-1985

LE Ministre des Affaires Economiques,

Vu la loi du 24 mai 1964 sur les brevets d'invention

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle

Vu le arrêté royal du 17 septembre 1984 11.50

Service de la Propriété Industrielle

ARRÊTE :

Article 1.- Il est accordé à la Srl dite : SANDOZ S.A.,  
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse),

brevet d'invention pour le produit chimique, sous le nom de :  
Sandoz, 1000 nouvelles

Le présent brevet est accordé pour l'invention, sous le nom de :  
Sandoz, 1000 nouvelles

Le présent brevet est accordé pour l'invention, sous le nom de :  
Sandoz, 1000 nouvelles

Article 2.- Ce brevet est accordé sans examen préalable à son titulaire et sous la réserve que  
le titulaire de la présente invention, doit s'acquiescer de la description et de  
l'état de la technique

Le présent arrêté est donné en vertu de la loi du 24 mai 1964 sur les brevets d'invention et de la loi du 24 mai 1964 sur les brevets d'invention

Reçu le

PAR LE MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

BEST AVAILABLE COPY

**MEMOIRE DESCRIPTIF**

déposé à l'appui d'une demande  
de

**BREVET D'INVENTION**

formée par

**SANDOZ S.A.**

pour

Nouveaux composés azoliques, leur préparation et leur  
utilisation comme antifongiques et fongicides

Invention de: Helmut Egger

Revendication de la priorité des demandes de brevets déposées  
en Suisse le 22 septembre 1983 sous le n° 5156/83 et le 28  
novembre 1983 sous le n° 6349/83 au nom de SANDOZ S.A.

Case: 900-9382

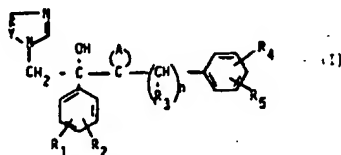
BEST AVAILABLE COPY

000004

1

La présente invention a pour objet de nouveaux composés azoliques, leur préparation et leur utilisation comme fongicides pour combattre les champignons phytopathogènes et pour le traitement des infections fongiques chez l'homme.

La présente invention concerne en particulier les composés azoliques de formule I



10 dans laquelle:

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcyne inférieur, alcoxy inférieur ou alkythio inférieur non substitués ou mono-ou poly-halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués,

R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,

15 n représente 0 ou 1,

A représente un groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et

n signifie 0 ou 1.

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

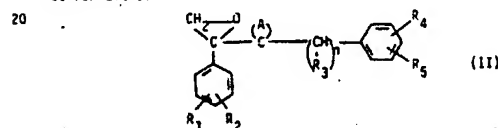
20 L'expression "physiologiquement hydrolysable et acceptable" signifie par exemple un ester d'un composé selon

l'invention dans lequel le groupe hydroxy est estérifié et qui est

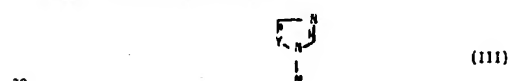
hydrolysable sous des conditions physiologiques pour donner, dans le cas d'un ester, un acide qui est lui-même physiologiquement acceptable, par exemple non toxique aux doses désirées.

- Les groupes et les restes alkyle inférieurs présents
- 5 contiennent de préférence de 1 à 5 atomes de carbone, spécialement de 1 à 3 atomes de carbone; les groupes alcényle et alcynyle inférieurs contiennent de préférence de 2 à 5 atomes de carbone, spécialement 2 ou 3 atomes de carbone. Par halogène, on entend le fluor, le chlore, le brome ou l'iode. Comme exemples de groupes
- 10 halogénés représentés par  $R_1$  et  $R_2$  on peut citer les groupes mono-, di- ou trisubstitués tels que  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2H_5Cl$ ,  $CBr=CH_2$ ,  $OCHF_2$ ,  $SCF_3$ ,  $C\equiv CBr$ ,  $ClC_6H_4$  et  $Cl_2C_6H_3O$ . Comme exemples de groupes non substitués appropriés représentés par  $R_1$  et  $R_2$  on peut citer
- 15 l'hydrogène, les halogènes et les groupes  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $CH=CH_2$ ,  $C\equiv CH$ ,  $OCH_3$ ,  $SCH_3$ ,  $C_6H_5$ ,  $C_6H_5O$  et  $NO_2$ .

Les composés de formule I, leurs sels d'addition d'acides et leurs dérivés physiologiquement hydrolysables et acceptables peuvent être préparés selon l'invention en faisant réagir un composé de formule II



25 avec un composé de formule III



dans lesquelles  $R_1$  à  $R_5$ ,  $Y$ ,  $m$  et  $n$  sont tels que définis plus haut et  $N$  représente l'hydrogène, un métal ou un groupe trialkylsilyl.

00000

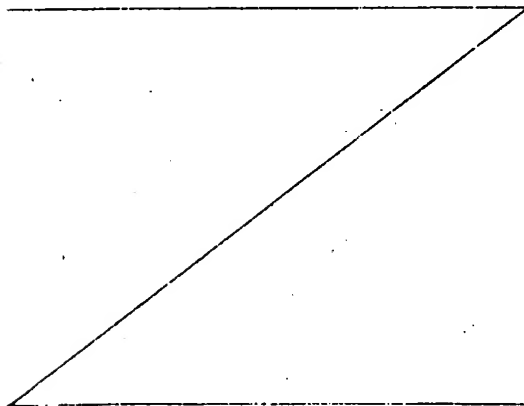
3

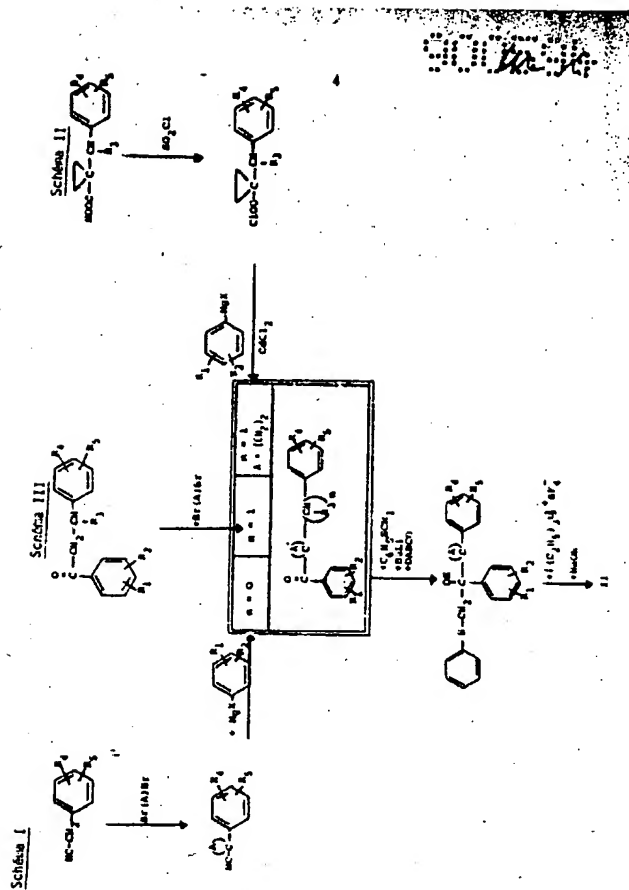
et en isolant le composé ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolisable et acceptable.

- La réaction peut être effectuée selon les méthodes
- 5    habituelles, par exemple en traitant un composé de formule III dans laquelle M représente l'hydrogène, en solution dans un solvant inerte sous les conditions de réaction, par exemple le diméthylsulfoxyde, par l'hydrure de sodium et en ajoutant ensuite l'oxiranne de formule II de préférence dissous dans le même solvant et en
- 10    agitant le mélange à la température ambiante.

Comme exemples de métaux représentés par M on peut citer les métaux alcalins tels que le sodium; comme exemple de groupe trialkylsilyle on peut citer par exemple le groupe triméthylsilyle.

- Le produit final désiré peut être isolé et purifié selon
- 15    les méthodes habituelles et être récupéré sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolisable et acceptable.







Les bases libres et les autres formes telles que les sels et par exemple les esters, peuvent être converties l'une dans l'autre selon les méthodes habituelles.

Les produits de départ de formule I sont nouveaux et peuvent être préparés par exemple selon les schémas réactionnels 1, 2 et 3 dans lesquels  $R_1$  à  $R_5$ , A et n sont tels que définis plus haut, sauf indication contraire, et DABCO signifie le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane. Ces réactions peuvent être effectuées selon les méthodes habituelles, par exemple comme décrit aux exemples. Les produits peuvent être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles ou être soumis directement à la réaction ultérieure.

Les autres produits intermédiaires sont connus ou peuvent être préparés de manière analogue aux procédés connus et/ou à ceux décrits dans les exemples ci-après.

Les composés de formule I possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques, en particulier des propriétés antimycosiques par application locale et par voie orale et peuvent donc être utilisés en thérapeutique pour combattre les infections et les maladies provoquées par les mycètes. Cette activité antimycosique a été mise en évidence dans des essais in vitro sur des familles et types variés de mycètes, par exemple Trichophyton, Aspergillus, Microsporium, Sporothrix et Candida dans des essais de dilution en série à des concentrations comprises entre 1,5 et 100 µg/ml et dans l'essai d'inhibition de la germination (C. albicans) à une concentration de 0,05 µg/ml. L'activité antimycosique a été également mise en évidence in vivo, par exemple après administration des composés par voie orale à des doses comprises entre environ 3 et 25 mg/kg chez des souris et chez des rats chez lesquelles on a provoqué une infection vaginale.

Grâce à ces propriétés, les composés de l'invention peuvent être utilisés comme médicaments, en particulier comme antifongiques.

Pour leur utilisation en thérapeutique comme antifongiques, les composés de l'invention seront administrés à une dose quotidienne comprise entre environ 20 et 1500 mg, avantageusement

en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune d'environ 5 à 750 mg de substance active, ou sous une forme à libération retardée.

Les composés peuvent être utilisés sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable, par exemple sous forme de chlorhydrate, d'hydrogène-fumarate ou de naphthalène-1,5-disulfonate, ou sous forme d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable. Ces formes ont le même ordre d'activité que les bases libres.

L'invention concerne donc également les composés de formule I, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, pour l'utilisation comme médicaments, notamment comme antifongiques. L'invention comprend également un médicament contenant, comme substance active, un composé de formule I sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

En tant que médicaments, les composés de l'invention peuvent être utilisés sous forme de compositions pharmaceutiques contenant la substance active en association avec des diluants ou véhicules chimiothérapeutiquement acceptables et, éventuellement, avec d'autres excipients. De telles compositions, qui font également partie de l'invention, peuvent se présenter par exemple sous forme de comprimés, de capsules, de crèmes, de teintures ou de préparations injectables, destinées à être administrées par voie orale, topique, intraveineuse ou parentérale.

Les composés de l'invention sous forme de base libre ou sous forme de sel ou de complexe métallique acceptables en agriculture, sont aussi appropriés pour combattre les champignons phytopathogènes. Cette activité fongicide a été mise en évidence, entre autres, dans des essais in vivo contre *Uromyces appendiculatus* (rouille du haricot) sur des haricots à rames, contre d'autres champignons des rouilles (tels que *Hemileia*, *Puccinia*) sur le café, le blé, le lin et les plantes ornementales (par exemple le géranium

900000

et les gueules-de-loup), et contre Erysiphe cichoracearum sur le concombre et autres oidiums (par exemple E. graminis f.sp. tritici, E. gran. f. sp. hordei, Podosphaera leucotricha, Uncinula necator) sur le blé, l'orge, les pommes et la vigne.

5 Les significations préférées des substituants sont les suivantes:

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,

- a) l'hydrogène,
- b) un halogène, spécialement le chlore, ou

10 c) R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> représente l'hydrogène et l'autre représente un halogène, spécialement F ou Cl,

- R<sub>3</sub> = a) l'hydrogène,
- b) un groupe alkyle,

R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,

- 15 a) l'hydrogène,
- b) un halogène, spécialement F ou Cl ou
- c) R<sub>4</sub> ou R<sub>5</sub> représente l'hydrogène et l'autre représente un halogène, spécialement F ou Cl,

Y = a) N,

20 b) CH,

- A = a) un groupe alkylène en C<sub>2</sub>, C<sub>4</sub> ou C<sub>6</sub>,
- b) un groupe éthylène ou butylène,

- n = a) O,
- d) I.

25 Les combinaisons de telles significations sont spécialement préférées. Les bases libres et les sels d'addition d'acides sont préférés.

Un groupe de composés particulièrement préféré est celui comprenant les composés de formule I dans laquelle

30 R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,

l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy éventuellement substitués.

- 5 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle,  
R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un halogène,  
R<sub>5</sub> représente un halogène,

Y représente CH ou N,

A représente un groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et

- 10 n signifie 0 ou 1,

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Un autre groupe de composés est celui comprenant les

composés de formule I dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent

l'hydrogène ou un halogène, R<sub>3</sub> représente l'hydrogène, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub>

- 15 représentent l'hydrogène ou un halogène et Y, A et n sont tels que définis plus haut.

Dans ce groupe, l'halogène signifie de préférence F ou Cl

et l'un de R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> et l'un de R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représente l'hydrogène.

Dans ce cas, l'halogène est situé de préférence en position para.

- 20 Un composé préféré est le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H,1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-(4-fluorophényl)cyclopropane, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

- 25 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Dans ces exemples, toutes les températures sont indiquées en degrés Celsius.

EXEMPLE 1: 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

- 30 Tout en agitant et en refroidissant par de la glace, on mélange sous atmosphère d'argon une solution de 1,81 g de 1,2,4-triazole dans 20 ml de diméthylsulfoxyde anhydre avec 0,63 g d'hydruure de sodium (une dispersion à environ 50% dans l'huile

minérale) et on laisse ensuite le mélange se réchauffer à la température ambiante en l'espace d'une heure. On ajoute ensuite à ce mélange une solution de 0,8 g de 2-[1-(4-chlorophényl)]cyclopropyl-2-(4-chlorophényl)-oxirane dans 5 ml de diméthylsulfoxyde anhydre et on agite pendant 24 heures à la température ambiante. Pour le traitement ultérieur, on verse le mélange réactionnel dans une solution saturée de chlorure de sodium, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur sulfate de sodium et on l'évapore. On dissout le produit brut dans un peu de dichlorométhane et on le dilue avec de l'éther, ce qui donne des cristaux incolores;  $F = 103-106^\circ$ .

On peut préparer les composés suivants en procédant de manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 ou tel qu'indiqué précédemment:

Ex.	$R_1$	$R_2$	$R_3$	$R_4$	$R_5$	$Y$	$A(CH_2)_n$	Caractéristiques physico-chimiques
2	$\text{A-Cl}$	H	-	H	$\text{A-Cl}$	CH	2	0 F. 194-198°
3	$\text{A-Cl}$	H	-	H	$\text{A-Cl}$	N	4	0 F. 127-135°
4	$\text{A-Cl}$	H	-	H	$\text{A-Cl}$	CH	4	0 F. 155-160°
5	$\text{A-Cl}$	H	H	H	$\text{A-Cl}$	N	2	1 F. 140-150°
6	$\text{A-Cl}$	H	H	H	$\text{A-Cl}$	CH	2	1 F. 183-185°
7	$\text{A-Cl}$	H	H	H	$\text{A-Cl}$	CH	4	1 F. 169-172°
8	$\text{A-Cl}$	H	-	H	2-F	N	2	0 F. 120°
9	2-F	H	-	H	4-F	N	2	0 F. 103-105°
10	$\text{A-Cl}$	H	-	H	4-F	N	2	0 F. 125°
11	H	H	-	H	H	N	2	0 F. 185-187°

Les produits de départ peuvent être préparés comme suit:

A) Z-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane  
(pour les exemples 1 et 2)

a) 1-(4-chlorophényl)cyclopropane-carbonitrile

On dissout 30 g de cyanure de 4-chlorobenzyle dans 300 ml d'un mélange de tétrahydrofurane et de diméthylsulfoxyde anhydres (1/1), refroidi à 10° et on fait réagir le mélange sous agitation avec 79 g d'hydruyde de sodium pulvérisé et anhydre (dans un broyeur à billes). A ce mélange on ajoute goutte à goutte 37,1 g de 1,2-dibromométhane tout en agitant à fond afin que la température ne dépasse pas 15°. On agite ensuite le mélange pendant 45 minutes à la température ambiante, on le verse dans une solution saturée de chlorure de sodium et on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle. On lave les phases d'acétate d'éthyle avec une solution de NaCl, on les sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous vide. Le résidu est distillé sous vide; E = 92-94°/1,33 pascal. Le produit commence à cristalliser dans le réfrigérant; F = 42-45°.

b) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

On prépare une solution de Grignard selon les méthodes habituelles à partir de 54,9 g de 4-bromochlorobenzène et 7,5 g de copeaux de magnésium dans de l'éther anhydre. A ce mélange, on ajoute goutte à goutte 17 g de 1-(4-chlorophényl)cyclopropane-carbonitrile et on chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures. On mélange avec soin le mélange réactionnel sous refroidissement avec la moitié de son volume en HCl 6N et on le chauffe au reflux pendant 3 heures pour hydrolyser la cétimine qui s'est formée. Pour le traitement ultérieur, on dilue le mélange dans une solution de NaCl, on l'extraît avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on le chromatographie sur gel de silice 60 (éther de pétrole/éther: 10/1). On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,25 et 1,68 (chacun 2H, m, CH<sub>2</sub>); 7,18 (4H, m); 7,25 (2H, m); 7,70 (2H, m).

c) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopropane

On refroidit à 0° et sous atmosphère d'argon une solution de 7,46 g de thioanisole et de 6,74 g de 1,4-diazabicyclo-[2.2.2] octane ("DABCO") dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et on la mélange lentement avec une solution de 1,85 g de n-butyllithium dans du n-hexane. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on continue d'agiter pendant 40 minutes. On refroidit encore le mélange à 0°, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de 7 g de 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane dans 40 ml de tétrahydrofurane anhydre et, après avoir retiré le réfrigérant, on continue d'agiter pendant 45 minutes. On effectue le traitement ultérieur en versant le mélange dans une solution de NaCl refroidie par de la glace, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on chromatographie le résidu sur gel de silice 50 (toluène/éther de pétrole : 1/1). On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,63 et 1,30 (chacun 2H, m, cyclopropane-CH<sub>2</sub>); 3,04 (1H, s, OH); 3,42 et 3,83 (chacun 1H, AB-q, J = 13, 11Hz, -SCH<sub>2</sub>); 6,8-7,4 (13H, m, aromatiques).

d) 2-[-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane

On dissout 8 g de 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]éthyl-cyclopropane dans 30 ml de dichlorométhane anhydre et on fait réagir ce mélange avec 9,1 g de fluoroborate de triéthylxonium sous agitation à la température ambiante pendant 3 heures. On ajoute ensuite un volume égal d'hydroxyde de sodium 0,5N et on agite le mélange pendant la nuit. Pour le traitement ultérieur, on sépare les phases, on élimine le solvant et on chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (toluène/éther de pétrole : 1/1). On obtient une masse visqueuse et incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,7-1,25 (4H, m, cyclopropane); 2,92 et 3,10 (chacun 1H, AB-q, J=5,4Hz, -CH<sub>2</sub>O); 7,0-7,3 (8H, m, aromatiques).

B) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxiranne  
(pour l'exemple 10)

a) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-fluorophényl)cyclopropane

- On prépare une solution de Grignard selon les méthodes habituelles à partir de 45,2 g de 4-bromochlorobenzène et 6 g de copeaux de magnésium dans de l'éther anhydre. Après avoir fait réagir au reflux pendant 30 minutes, on ajoute goutte à goutte et sous agitation 6 g de pyridine anhydre et ensuite 12,7 g de 1-(4-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile. On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, on le mélange avec soin sous refroidissement par de la glace avec 250 ml d'HCl 6N et on le chauffe au reflux pendant 3 heures pour hydrolyser la cétimine qui s'est formée. Pour le traitement ultérieur, on dilue le mélange avec une solution de NaCl, on l'extrait avec de l'acétate d'éthyle, on l'évapore et on chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (mélange 1:1 de toluène et d'éther de pétrole (E = 60-80°)). On obtient une huile incolore qui est homogène selon la chromatographie en couche mince et le spectre RMN.

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,33 et 1,66 (chacun 2H, m, cyclopropane);

- 6,85-7,35 (6H, m, aromatiques); 7,60-7,75 (2H, m, aromatiques).

b) 1-(4-fluorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]éthyl-cyclopropane

On procède de manière analogue à celle décrite sous A). Le composé est utilisé à l'étape suivante sans autre purification.

- c) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorophényl)oxiranne

On procède de manière analogue à celle décrite sous A).

Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,6-1,2 (4H, m, cyclopropane); 2,88 (1H, d, J=5,4 Hz) et 3,08 (1H, d, J=5,4 Hz, -CH<sub>2</sub>O); 6,8-7,3 (8H, m, aromatiques).

C) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorophényl)oxiranne

- (pour les exemples 3 et 4)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).



a) 1-(4-chlorophényl)cyclopentane-carbonitrile

Huile incolore;  $n_D^{20} = 1,133$  pascal (pure à 99% selon la chromatographie liquide à haute pression).

Spectre RMN ( $CDCl_3$ ): 1,8-2,6 (6H, m); 7,3-7,5 (4H, m).

5 b) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopentane

Spectre RMN ( $CDCl_3$ ): 1,6-2,6 (6H, m); 7,15-7,40 et 7,52-7,65 (ensemble 8H, m).

c) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopentane

Spectre RMN ( $CDCl_3$ ): 1,2-2,3 (18H, m); 3,22 (1H, s, OH); 3,28 et 3,83 (chacun 1H, AB-q,  $J=13$ Hz); 6,9-7,3 (13H, m).

d) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorophényl)oxirane

Spectre RMN ( $CDCl_3$ ): 1,5-2,05 (8H, m); 2,74 et 3,27 (chacun 1H, AB-q,  $J=5$ Hz); 6,4-6,79 (2H, m); 7,06-7,27 (6H, m).

15 e) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane  
(pour les exemples 5 et 6)

f) 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorophényl)cyclopropane

On prépare une solution de Grignard selon les méthodes habituelles à partir de 14,4 g de 4-bromochlorobenzène et 2 g de copeaux de magnésium dans 100 ml d'éther anhydre. On ajoute 6,9 g de chlorure de cadmium pulvérisé et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. On remplace l'éther par 100 ml de benzène anhydre et on ajoute en une seule fois à 60° une solution de 15 g de chlorure de 1-(4-chlorobenzyl)cyclopropane-carbonyl dans 20 ml de benzène. On chauffe au reflux pendant 1 heure le mélange résultant, on le verse sur une solution de chlorure d'ammonium refroidie par de la glace et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique successivement avec une solution d'HCl 2N et une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, on la sèche sur sulfate de sodium et on l'évacue. Après chromatographie sur gel de silice 60 (toluène) on obtient le composé du titre sous forme de cristaux incolores.  $F = 92-93^\circ$ .

00054

Pour les étapes b) et c) on procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).

b) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorobenzyl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopropane

5 c) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane  
Huile incolore.

E) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopentyl]-2-(4-chlorobenzyl)oxirane  
(pour l'exemple 7)

ai 1-(4-chlorobenzoyl)-1-(4-chlorobenzyl)cyclopentane

10 On dissout 5 g de 4-chloro-3-(4-chlorophényl)propio-  
phénone dans 50 ml d'un mélange 1:1 de tétrahydrofurane et de  
diméthylsulfoxyde anhydres refroidi à 0° et on mélange l'ensemble  
sous agitation avec 7 g d'hydroxyde de sodium pulvérisé (dans un  
broyeur à billes). On ajoute à 0° et sous agitation vigoureuse  
15 3,86 g de 1,4-dibromobutane dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre.  
Après avoir retiré le bain de refroidissement, on agite le mélange  
pendant encore 40 minutes, on le verse ensuite dans une solution  
saturée de KCl et on l'extraie avec de l'acétate d'éthyle. On lave  
les phases organiques réunies avec du chlorure de sodium, on les  
sèche sur sulfate de sodium et on les concentre sous vide. On  
20 chromatographie le résidu sur gel de silice 60 (toluène/éther de  
pétrole : 4/1). On isole le composé du titre à partir de la seconde  
fraction principale, sous forme d'une huile incolore.  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,6-2,4 (8H, m); 3,15 (2H, s); 6,8-7,8 (9H, m).

25 Pour les étapes b) et c) on procède de manière analogue à  
celle décrite sous A) ou B).

b) 1-(4-chlorophényl)-1-[1-(4-chlorobenzyl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-éthyl-cyclopentane

Huile incolore.

30 c) 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-chlorobenzyl)oxirane

On fait réagir le produit brut huileux sans purification  
ultérieure.

900804

15

2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-fluorophényl)oxirane  
(pour l'exemple 8)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).

1. 1-(2-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile  
E = 66°/13,33 pascal  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,40 et 1,64 (chacun 2H, m, cyclopropane); 7,0-7,4 (4H, m, aromatiques).
2. 1-(1-chlorobenzoyl)-1-(2-fluorophényl)cyclopropane  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 et 1,30 (chacun 2H, m, cyclopropane); 7,3-7,6 (4H, m, aromatiques).
3. 1-(2-fluorophényl)-1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-phényl]éthyl-cyclopropane  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,50-0,85 (2H, m, cyclopropane); 1,34 (2H, m, cyclopropane); 3,10 (1H, s, -OH); 1,50 et 1,96 (chacun 1H, dq, J=13,5 Hz et 1,5 Hz, -SCH<sub>2</sub>); 6,9-7,3 (13H, m, aromatiques).
4. 2-[1-(4-chlorophényl)cyclopropyl]-2-(2-fluorophényl)oxirane  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,55-1,15 (4H, m, cyclopropane); 2,93 (1H, d, J=14 Hz, -CH); 3,14 (1H, dd, J=5,1 et 2,0 Hz, -CH<sub>2</sub>O); 6,9-7,2 (8H, m, aromatiques).
5. 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-fluorophényl)oxirane  
(pour l'exemple 9)

On procède de manière analogue à celle décrite sous A) ou B).

25. 1-(4-fluorophényl)cyclopropanecarbonitrile  
E = 66°/13,33 pascal  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,35 et 1,70 (chacun 2H, m, cyclopropane); 7,0-7,4 (4H, m, aromatiques).
26. 1-(4-fluorobenzoyl)-1-(4-fluorophényl)cyclopropane  
Spectre RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1,30 et 1,66 (chacun 2H, m, cyclopropane); 6,8-7,25 (8H, m, aromatiques).

90079

16

c) 1-(4-fluorophényl)-1-[1-(4-fluorophényl)-1-hydroxy-2-phénylthio]-  
éthyl-cyclopropane

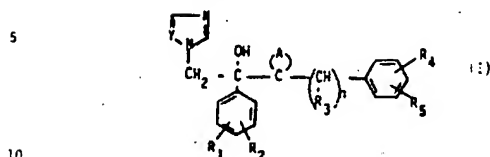
Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,48-0,85 (2H, m, cyclopropane); 1,32 (2H, m, cyclopropane); 3,07 (1H, s, -OH); 3,43 et 3,86 (chacun 1H, AB-q, J=13,1 Hz, -SCH<sub>2</sub>); 6,8-7,3 (13H, m, aromatiques).

d) 2-[1-(4-fluorophényl)cyclopropyl]-2-(4-fluorophényl)oxirane

Spectre RMN ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,6-1,2 (4H, m, cyclopropane); 2,90 (1H, d, J=5,4 Hz); 3,08 (1H, d, J=5,4 Hz, -CH<sub>2</sub>O); 6,8-7,3 (8H, m, aromatiques).

## REVENDICATIONS

1. Un composé azolique de formule I



dans laquelle

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur non substitués ou mono- ou poly-halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou substitués,
- R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,
- R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,
- Y représente CH ou N,
- A représente un groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et n signifie 0 ou 1,

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

2. Un composé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

- a) R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy inférieur ou alkylthio inférieur éventuellement halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy éventuellement substitués,

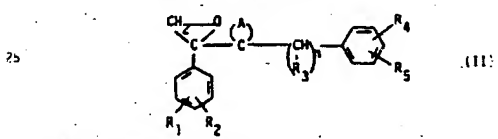
CH X

18

- R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle,  
 R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un halogène,  
 R<sub>5</sub> représente un halogène,  
 Y représente CH ou N.
- 5 A représente un groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et  
 n signifie 0 ou 1, ou
- b) R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment les uns des autres, l'hydrogène ou un halogène,  
 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou
- 10 c) R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, l'hydrogène ou un halogène,  
 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou
- d) R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène,  
 R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre le fluor ou le chlore,
- 15 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou
- e) R<sub>2</sub> et R<sub>5</sub> sont situés en position para et représentent le fluor ou le chlore,  
 R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène,
- 20 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène,  
 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable
3. Un composé azolique, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi
- 25 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane;  
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopropane;  
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopentane;  
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorophényl)cyclopentane;  
 le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorobenzyl)cyclopropane;
- 30

SECRET

- le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorobenzyl)cyclopropane;
- le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,3-imidazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-chlorobenzyl)cyclopentane;
- le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-éthyl]-1-(2-fluorophényl)cyclopropane; et
- le 1-[1-(4-fluorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)-éthyl]-1-(4-fluorophényl)cyclopropane,
- sous forme libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un
- dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.
- 4. Le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-(4-fluorophényl)cyclopropane, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.
- 5. Le 1-[1-(4-chlorophényl)-1-hydroxy-2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)éthyl]-1-phényl-cyclopropane, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.
- 6. Un procédé de préparation d'un composé selon la revendication 1, de ses sels d'addition d'acides et de ses dérivés physiologiquement hydrolysables et acceptables, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule ii



avec un composé de formule III



dans lesquelles  $R_1$  à  $R_5$ , Y, A et n sont tels que définis à la revendication 1,

et M représente l'hydrogène, un métal ou un groupe trialkylsilyl,

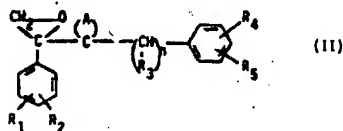
5 et on isole le composé ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

7. Les composés azoliques spécifiés à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, pour l'utilisation comme médicaments.

8. Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, comme substance active, un composé azolique spécifié à l'une 15 quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable.

9. Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend un composé azolique spécifié à l'une quelconque des revendications 1 à 5, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide chimiothérapeutiquement acceptable ou d'un dérivé physiologiquement hydrolysable et acceptable, en association avec un diluant ou véhicule chimiothérapeutiquement acceptable.

25 10. Un composé de formule II





000544

21

dans laquelle

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,  
l'hydrogène, un halogène, un groupe nitro, un groupe alkyle

5 inférieur, alcényle inférieur, alcynyle inférieur, alcoxy  
inférieur ou alkylthio inférieur non substitués ou mono- ou poly-  
halogénés ou un groupe phényle ou phénoxy non substitués ou  
substitués,

R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur,

10 R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre,  
l'hydrogène ou un halogène,

A représente un groupe alkylène en C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> et

n signifie 0 ou 1.

11. Produits et procédés en substance comme ci-  
dessus décrit avec référence aux exemples cités.

13 septembre 1984

S A N D O Z S.A.

*Bullerig 11. 10. 1984*

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**